

APLICAÇÕES DO ÁCIDO GÁLICO NO MANEJO DE HIPERCROMIAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Data de submissão: 06/10/2023

Data de aceite: 01/11/2023

Camila Fortes Castelo Branco Magalhães

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0003-4824-3952>

Maria Beatriz Leal dos Santos

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0009-0009-8154-2453>

José Gabriel Fontenele Gomes

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0001-6114-0726>

Gabriel Felipe Alcobaça Silva

Christus Faculdade do Piauí - CHRISFAPI
Piripiri-PI
<https://orcid.org/0000-0002-9168-1109>

Giovanna Carvalho Sousa Silva

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0002-9163-1822>

Rosilene Ribeiro de Sousa

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0002-1847-6774>

Vitória Maria Santos Figueiredo

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0009-0000-1493-4080>

André Luiz Pinheiro de Moura

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0009-0008-3289-2150>

Francisco Gesley de Sousa Abreu

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0009-0000-3680-7146>

Irisvaldo Lima Guedes

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0001-9339-2178>

Jordanna di Paula Santos Sousa

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0002-9320-5907>

André Luis Menezes Carvalho

Universidade Federal do Piauí - UFPI
Teresina-PI
<https://orcid.org/0000-0002-4438-6203>

RESUMO: A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, desempenha um papel crucial não apenas na proteção do organismo, mas também na estética e na autoestima. Compreender os mecanismos que afetam sua saúde e aparência é fundamental. Nesse contexto, o ácido gálico, um composto fenólico encontrado em diversas plantas, tem ganhado destaque na pesquisa dermatológica devido às suas propriedades como ativo despigmentante. Este estudo realizou uma revisão integrativa de artigos científicos disponíveis nas bases de dados Science Direct e PubMed, com o objetivo de analisar criticamente os achados relacionados ao ácido gálico e sua influência no tratamento de hiperpigmentações. Os resultados dessa análise revelaram uma gama impressionante de benefícios do ácido gálico para a saúde cutânea. Primeiramente, destacou-se sua capacidade de inibir a atividade da tirosinase, uma enzima central na biossíntese de melanina. Isso implica que o ácido gálico pode ser um aliado poderoso no clareamento da pele e no tratamento de problemas de hiperpigmentação, como manchas escuras. Além disso, o ácido gálico demonstrou um potente efeito antioxidante, combatendo os radicais livres e protegendo a pele contra danos causados pelo sol e envelhecimento prematuro. Este composto fenólico não apenas mostrou sua eficácia em manter a pele com uma aparência jovem, mas também apresentou potencial em produtos de cuidados com a pele. Sua capacidade de regular genes envolvidos na melanogênese e na defesa antioxidante destaca seu valor na dermatologia estética. Esta revisão integrativa enfatizou o ácido gálico como um protagonista promissor no cenário dos cuidados com a pele. Suas propriedades multifuncionais e benefícios potenciais abrem portas para uma série de aplicações em produtos e tratamentos dermatológicos, promovendo tanto a saúde quanto a estética da pele. No entanto, mais pesquisas são necessárias para explorar plenamente seu espectro de atuação e desenvolver formulações ainda mais eficazes.

PALAVRAS-CHAVE: Antioxidante. Hiperpigmentação. Tirosinase. Expressão Gênica. Taninos.

APPLICATIONS OF GALLIC ACID IN THE MANAGEMENT OF HYPERCHROMIA: A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: The skin, being the largest organ in the human body, plays a crucial role not only in protecting the organism but also in aesthetics and self-esteem. Understanding the mechanisms that affect its health and appearance is fundamental. In this context, gallic acid, a phenolic compound found in various plants, has gained prominence in dermatological research due to its properties as a depigmenting agent. This study conducted an integrative review of scientific articles available on the Science Direct and PubMed databases with the aim of critically analyzing the findings related to gallic acid and its influence on the treatment of hyperpigmentation. The results of this analysis revealed an impressive range of benefits of gallic acid for skin health. Firstly, its ability to inhibit the activity of tyrosinase, a central enzyme in melanin biosynthesis, stood out. This implies that gallic acid can be a powerful ally in skin lightening and in the treatment of hyperpigmentation issues, such as dark spots. Additionally, gallic acid demonstrated a potent antioxidant effect, combating free radicals and protecting the skin from damage caused by the sun and premature aging. This phenolic compound not only showed its effectiveness in keeping the skin looking young but also exhibited potential in skincare products. Its ability to regulate genes involved in melanogenesis and antioxidant defense highlights its value in aesthetic dermatology. This integrative review emphasized

gallic acid as a promising player in the skincare landscape. Its multifunctional properties and potential benefits open doors to a range of applications in skincare products and treatments, promoting both skin health and aesthetics. However, further research is needed to fully explore its spectrum of action and develop even more effective formulations.

KEYWORDS: Antioxidant. Hyperpigmentation. Tyrosinase. Gene expression. Tannins.

1 | INTRODUÇÃO

Distúrbios de hiperpigmentação da pele, incluindo melasma, lentigos solares e sardas, são preocupações dermatológicas comuns. Esses distúrbios são causados pelo acúmulo excessivo de melanina na pele por meio de um processo chamado melanogênese. Esses distúrbios da pele podem afetar significativamente a aparência de um indivíduo e podem causar sofrimento emocional e psicológico e redução da qualidade de vida. Um grande número de inibidores da melanogênese foi desenvolvido, mas a maioria tem efeitos colaterais indesejados. Com isso, embora haja uma gama diversificada de modalidades terapêuticas disponíveis para controlar a hiperpigmentação da pele, há uma busca contínua para desenvolver inibidores mais potentes e seguros da melanogênese (KUMARI, 2018).

Atualmente, os distúrbios de hiperpigmentação são tratados com uma ampla variedade de agentes tópicos hipopigmentantes ou clareadores, peelings químicos, terapia a laser, crioterapia e dermoabrasão superficial. A terapêutica combinada é o modo preferido de tratamento para o manejo dessas condições, o que permite sinergismo e reduz as chances de efeitos adversos. Por exemplo, a combinação tripla mais popular, contendo hidroquinona, tretinoína e acetato de fluocinolona, é considerada um dos tratamentos padrão-ouro para o melasma. Verificou-se também que esta combinação tripla aumenta a resolução dos lentigos solares e reduz significativamente os níveis de melanina e a contagem de lentigos (HEXSEL, 2015). A busca por um inibidor eficaz da melanogênese levou à descoberta de centenas de compostos naturais e sintéticos com potenciais atividades antimelanogênicas. Uma melhor compreensão das vias reguladoras da melanogênese pode ajudar a determinar alvos mais específicos para drogas existentes ou novas, que podem ser usadas para regular essas vias e controlar distúrbios de hiperpigmentação (PILLAIYAR, 2017).

A investigação de extratos naturais de plantas levou à identificação de muitos compostos potencialmente ativos. Muitos extratos de plantas são inibidores mais potentes da formação de melanina do que hidroquinona, ácido kójico ou arbutina e não estão associados à citotoxicidade ou mutagenicidade dos melanócitos. Os polifenóis são uma classe de compostos que possuem capacidade antioxidante e são amplamente encontrados nas plantas. A inibição da melanogênese foi observada com muitos tipos de extratos vegetais polifenólicos. O ácido gálico é outro polifenol natural amplamente encontrado em frutas e vegetais. O mecanismo de ação pode ser a inibição da proliferação de melanócitos e da síntese de melanina pela tirosinase nos melanócitos (WENYUAN, 2008).

Os polifenóis pertencem a um amplo grupo de substâncias químicas que possuem um ou mais anéis aromáticos com dois ou mais grupos hidroxila. Os compostos fenólicos ocorrem na forma livre ou conjugados com açúcares, ácidos e outras biomoléculas solúveis ou insolúveis em água (DE ARAÚJO, 2023).

O ácido gálico pode ser obtido através da hidrólise ácida de taninos hidrolisáveis, e, por ser um dos principais componentes destas moléculas, as suas propriedades biológicas e de seus análogos têm sido amplamente investigadas. Sua função ácida permite a introdução dos mais variados substituintes, possibilitando, desta forma, a obtenção de inúmeros análogos ésteres com os mais distintos efeitos farmacológicos. O ácido gálico aumenta a atividade de enzimas antioxidantes no plasma e diminui os níveis intracelulares de espécies reativas de oxigênio (ROS) (FERK *et al*, 2011)

O ácido gálico sofre uma clivagem oxidativa através de uma oxigenase para formar um intermediário, um ácido tricarbóxico, este composto é então descarboxilado por uma descarboxilase oxidativa para formar o ácido cis-aconítico, que entra no ciclo do ácido cítrico (BHAT; SINGH; SHARMA, 1998).

Com isso, o presente trabalho visa estabelecer uma seleção metodológica baseada em evidências sobre o ácido gálico, como uma revisão integrativa de literatura, possibilitando assim uma análise de conhecimento científico já diagnosticada e formalmente criada sobre o tema abordado de interesse, constando detalhes de importância para findar quaisquer questionamentos e resumir especificidades.

2 | METODOLOGIA

Para elaborar o presente estudo de revisão as seguintes etapas foram percorridas: estabeleceu-se a hipótese e objetivos da revisão integrativa; estabeleceu-se os critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados.

Para guiar a construção da revisão, formulou-se as seguintes questões: Quais alternativas terapêuticas para Melasma são encontradas? Quantos estudos englobam a atividades antimelanogênica de ativos que podem ser encontrados em plantas comuns? Quais ativos podem ser estabelecidos em formulação para uma provável terapêutica?

Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PUBMED e ScienceDirect. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores na língua inglesa: “Gallic Acid”; “Melasma”; “Skin disorders”; “Tyrosinase” e “Hyperpigmentation”. Com isso, combinou-se palavras-chaves como “acid gallic and/or Melasma”; “acid gallic and/or melanina”; “acid gallic and/or tyrosinase” para ajudar nas pesquisas.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados

em português e inglês, sem aplicação de filtro de ano, artigos com espécies de plantas que continham ácido gálico em sua fitoquímica e que apresentassem estudos para atividade antimelanogênica ou antioxidante, e artigos onde o foco era em metodologias para testar a ação despigmentante do ácido gálico, de forma isolada ou em extratos.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos resultados de pesquisa obtidos em duas importantes bases de dados, Science Direct e PubMed, revela um conjunto substancial de literatura científica relacionada ao ácido gálico e suas diversas aplicações. Os títulos dos artigos recuperados fornecem insights sobre os papéis multifacetados do ácido gálico em dermatologia e além dela.

Nas bases de dados Science Direct e PubMed, foram encontrados, respectivamente, 142 e 344 artigos relacionados ao ácido gálico e as palavras-chave de escolha. Foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos. Os critérios de inclusão geralmente incluíam artigos que abordavam o ácido gálico e seus efeitos relacionados à pele, dermatologia, despigmentação, melanogênese, antioxidantes. Por outro lado, os critérios de exclusão geralmente excluía artigos que não estavam relacionados ao tema principal ou que não estivessem disponíveis na íntegra. Após a aplicação desses critérios de inclusão e exclusão, os artigos foram selecionados para a revisão integrativa.

O ácido gálico (AG), um antioxidante fenólico presente em várias plantas e alimentos, tem sido estudado como agente antimelanogênico e antioxidante (PANICH *et al.*, 2012; MUÑOZ-MUÑOZ *et al.*, 2009). No entanto, sua aplicação tópica enfrenta desafios devido à sua natureza hidrofílica e instabilidade química (CHAIKUL *et al.*, 2019). Além disso, o AG possui propriedades pró-oxidantes que podem induzir a apoptose em células cancerosas, tornando-o eficaz na prevenção de doenças malignas. É amplamente usado em diversas indústrias, como medicina, pesquisa, cosméticos e alimentos, devido às suas propriedades antioxidantes e capacidade de neutralizar radicais livres (CHOUBEY *et al.*, 2015).

Compostos fenólicos, incluindo o AG, são conhecidos por suas várias atividades biológicas, como antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias, encontrados em frutas e vegetais (UYSAL *et al.*, 2016). Sua capacidade de inibir a melanogênese e atuar como antioxidante está relacionada à supressão da geração de espécies reativas de oxigênio (KIM *et al.*, 2022).

Este composto fenólico tem demonstrado ser um ativo promissor em várias áreas, desde a eliminação de radicais livres até a indução de apoptose em células cancerígenas. Além disso, exibe propriedades antibacterianas, antivirais e anti-inflamatórias, destacando seu potencial terapêutico e cosmético (CHAIKUL *et al.*, 2019). No contexto da dermatologia, o AG emerge como um protagonista no controle da pigmentação da pele. A melanogênese, o processo de produção de melanina, está intimamente relacionada à aparência da pele e

é regulada pela enzima tirosinase. O AG demonstrou sua capacidade de inibir a tirosinase, atuando de forma competitiva com seus substratos (WU *et al.*, 2009). Isso resulta na redução da formação de o-quinonas, compostos associados à pigmentação, e, conseqüentemente, na despigmentação da pele.

O AG também desempenha um papel crucial como antioxidante. Estudos revelaram que ele pode reduzir a produção de o-quinonas e radicais fenoxil gerados por peroxidase, prevenindo danos oxidativos às células (GAŚOWSKA-BAJGER; WOJTASEK, 2023). Além disso, é um componente frequente em extratos de plantas conhecidas por seus efeitos antioxidantes, como o aspargo (YU; FAN, 2021). Pesquisas confirmaram que o AG, juntamente com outros compostos fenólicos, é responsável por eliminar radicais livres, contribuindo para a saúde da pele.

Pesquisas realizadas sobre o ácido gálico (AG) revelam uma ampla gama de efeitos benéficos relacionados à pigmentação da pele e à proteção contra os danos causados pela radiação UVA. Um estudo examinou minuciosamente o AG e seus impactos nas linhagens celulares de melanoma, incluindo as células G361 e B16F10, quando expostas à radiação UVA. Os resultados destacam que o AG, em concentrações que não afetam adversamente a viabilidade celular, exerce uma notável inibição tanto na síntese de melanina quanto na atividade da tirosinase, uma enzima crucial na pigmentação da pele. A pesquisa também revelou que o GA atua na proteção contra a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), mantendo níveis adequados de glutathiona (GSH) e impedindo a desativação da glutathiona-S-transferase (GST). Além disso, ele influencia genes relacionados à síntese de GSH e GST (PANICH *et al.*, 2012; ONKOKSOONG *et al.*, 2018; PANICH *et al.*, 2013; KIM *et al.*, 2022).

Adicionalmente, outro estudo explorou as interações do AG com a tirosinase e sua capacidade de inibição da enzima, com destaque para o ácido cafeico, que demonstrou ter a maior afinidade, seguido pelo próprio ácido gálico e outros compostos fenólicos (MULLA; PATIL; JADHAV, 2018). Outra pesquisa empregou niossomas, vesículas compostas por surfactante não iônico, como uma plataforma de entrega para o ácido gálico (AG). Foram realizados testes para avaliar a citotoxicidade dos niossomas carregados com AG em células de melanoma e fibroblastos da pele, além de investigar seu potencial antienvhecimento *in vitro*. Os resultados revelaram que esses niossomas mantiveram sua estabilidade físico-química e demonstraram atividade antienvhecimento, inibindo a produção de melanina e a enzima MMP-2, enquanto exibiam propriedades antioxidantes. Isso sugere que os niossomas carregados com GA mostraram-se promissores em aplicações de cuidados com a pele (LIN *et al.*, 2017; CHU *et al.*, 2022; YU; FAN; DING, 2022; MUÑOZ-MUÑOZ *et al.*, 2009).

Em um estudo relacionado, Srisuk *et al.* (2016) abordou as propriedades redox do GA em comparação com extratos naturais do saco de tinta da lula (*Sepia officinalis*) e melanina sintética. A pesquisa tinha como objetivo investigar as características oxidativas desses

materiais e compará-las com o AG, frequentemente utilizado como referência no ensaio colorimétrico de Folin-Ciocalteu. Os resultados indicaram que o GA possui uma reatividade específica significativa, destacando sua utilidade como padrão para caracterização de propriedades oxidativas.

Na pesquisa realizada por Wu e colaboradores (2009), o extrato acetônico de *Osmanthus fragrans* (OFE) mostrou notáveis efeitos inibidores na biossíntese de melanina e na atividade da enzima tirosinase. Essa inibição foi identificada como não competitiva, sugerindo que o OFE interfere na ação da tirosinase de forma distinta do sítio ativo da enzima. Essa descoberta é significativa, pois a melanogênese é regulada por vias de sinalização complexas, incluindo mecanismos associados ao cAMP, PKC e PKA, e o OFE demonstrou suprimir a atividade da tirosinase induzida por cAMP e a melanogênese dependente de dose. Esse efeito pode ser atribuído a componentes específicos do extrato, como o ácido gálico (AG), que se liga a um sítio distinto na tirosinase (GUAN *et al.*, 2008).

Além disso, o papel dos polifenóis derivados do aspargo na regulação dos melanócitos foi abordado, evidenciando a inibição do AMP cíclico (cAMP) e α -MSH como pontos de controle na produção de melanina. Diferentes polifenóis individuais foram identificados como tendo mecanismos de inibição direta e sinérgica sobre a tirosinase, o que destaca seu potencial na regulação da pigmentação da pele (YU; FAN, 2021).

O ácido gálico exibiu um poder redutor superior em comparação com a associação do ácido gálico e ácido linoleico, bem como a vitamina E (tocoferol), quando testados usando o ensaio de eliminação do radical DPPH. Isso sugere que a combinação de ácido gálico e ácido linoleico sintético pode ser mais eficaz como agente de clareamento da pele em relação ao uso isolado do ácido gálico e do tocoferol (JANG *et al.*, 2009).

Estudos indicaram que o ácido gálico, juntamente com outros compostos como di-hidrato de quercetina e resveratrol, deve ser considerado como um substrato para a tirosinase em vez de um “verdadeiro inibidor de tirosinase” (VANDEPUT *et al.*, 2017). Outra pesquisa comparou as atividades inibitórias da tirosinase do ácido gálico e do dodecil galato. O ácido gálico, um componente presente em muitas plantas, demonstrou inibir a oxidação da L-DOPA catalisada pela tirosinase, com uma IC₅₀ de 4,5 mM (767 μ g/ml). Surpreendentemente, o próprio ácido gálico parece atuar como um substrato, sendo oxidado antes mesmo da L-DOPA, sugerindo um ciclo redox onde o ácido gálico reduz a dopaquinona de volta a L-DOPA, semelhante ao ácido ascórbico (KUBO; CHEN; NIHEI, 2003).

Pesquisas recentes têm explorado os efeitos do ácido gálico no controle da melanogênese, o processo biológico que regula a produção de melanina, o pigmento responsável pela cor da pele e do cabelo. Em estudos de laboratório utilizando células de melanoma B16F10, foi observado que o ácido gálico não é tóxico em concentrações entre 12,5 e 100 μ M durante um período de 72 horas. No entanto, de maneira dose-dependente, o ácido gálico demonstrou a capacidade de inibir significativamente a produção de melanina

celular nessas células. Isso foi alcançado, em parte, pela supressão da expressão de genes associados à melanogênese, incluindo tirosinase, TRP-1 e Dct, tanto em nível de RNA quanto de proteína. É importante destacar que a inibição da tirosinase, um dos principais reguladores da melanogênese, foi especialmente acentuada com o ácido gálico (KUMAR *et al.*, 2013; ONKOKSOONG *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2009; SU *et al.*, 2013).

Os mecanismos subjacentes a esses efeitos envolvem a regulação negativa de fatores de transcrição-chave na melanogênese, como MITF e CREB. Além disso, o ácido gálico estimulou a fosforilação da proteína ERK, resultando na degradação de MITF, sugerindo que a ativação da via ERK está relacionada ao efeito antimelanogênico induzido pelo ácido gálico. Outra via de sinalização influenciada pelo ácido gálico é a via AKT/GSK3 β , em que o ácido gálico causou um aumento significativo na fosforilação de AKT/GSK3 β , levando à redução da expressão de MITF e, portanto, à diminuição da produção de melanina (KUMAR *et al.*, 2013; SU *et al.*, 2013).

Em estudos envolvendo embriões de peixe-zebra, a exposição ao ácido gálico resultou em uma notável redução na pigmentação corporal, sem efeitos letais observados. Isso sugere que o ácido gálico pode influenciar a proliferação e/ou diferenciação de melanócitos. Em experimentos com camundongos, o ácido gálico foi aplicado topicamente na pele exposta à radiação UVB, que induz hiperpigmentação. Os resultados mostraram que o ácido gálico possui um efeito clareador comparável ao de um conhecido agente de clareamento cutâneo, o que indica seu potencial como regulador da pigmentação da pele e agente clareador (KUMAR *et al.*, 2013; HUANG *et al.*, 2021).

No estudo clínico realizado por Aafi *et al.* (2022), foi investigado a eficácia do xarope de *Ziziphus jujuba* (jujuba) no tratamento da hiperpigmentação facial. Este estudo foi conduzido com rigor, seguindo um desenho randomizado, duplo-cego e controlado. Os resultados revelaram que o xarope de jujuba foi uma opção de tratamento segura e eficaz para melhorar a hiperpigmentação facial. As avaliações objetivas demonstraram uma diminuição significativa tanto no número quanto na área das manchas de pigmento após 8 semanas de tratamento. As análises químicas do xarope de jujuba revelaram a presença de ácidos orgânicos, como o ácido gálico e o ácido clorogênico, que foram identificados e quantificados usando o sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

De forma complementar, o ácido gálico afetou as vias de sinalização intracelular, regulando negativamente os níveis intracelulares de cAMP e promovendo a fosforilação de PI3K/Akt e MEK/ERK. A fosforilação de CREB foi reduzida, embora os níveis de CREB não tenham sido significativamente afetados. Esses resultados indicam que o ácido gálico exerce seu efeito inibitório na síntese de melanina, em parte, por meio da modulação de vias de sinalização como a fosforilação de PI3K/Akt e MEK/ERK.

A eficácia dos compostos na inibição da tirosinase foi avaliada usando dois substratos, L-tirosina e L-DOPA. A ordem de atividade antitirosinase dos compostos testados foi mearnsetina > miricetina > ácido gálico > arbutina, com mearnsetina mostrando o melhor

efeito de inibição, com um valor de IC₅₀ de 56,57 µg/mL (0,17 mM). Esses resultados indicam que esses compostos, incluindo o ácido gálico, têm potencial para inibir a tirosinase de maneira eficaz, o que é relevante para a modulação da melanogênese. A pesquisa ainda avaliou os efeitos dos compostos na formação de melanina usando embriões de peixe-zebra como modelo. Os resultados mostraram uma atividade inibitória significativa na formação de melanina, sugerindo que esses compostos podem ser promissores para o desenvolvimento de produtos de clareamento da pele (HUANG *et al.*, 2021).

Outro estudo avaliado concentra-se na bioconversão de *Castanea sativa* para melhorar a produção de componentes de clareamento da pele e absorção de UV-A. A casca interna (CS) da castanha foi utilizada, e estudos anteriores revelaram a presença de polifenóis, incluindo o ácido gálico, com propriedades de clareamento da pele. Os resultados mostraram que a casca interna bioconvertida (BCS) apresentou uma significativa inibição da atividade da tirosinase (TAI) de 68,8% após a bioconversão, destacando a eficácia do ácido gálico e outros componentes da CS na redução da pigmentação da pele (KIM *et al.*, 2022).

Uma outra pesquisa realizada buscou investigar o efeito inibitório do galoil-RGD, um composto que combina ácido gálico com arginina, glicina e ácido asparagínico, na melanogênese. Os resultados revelaram que o galoil-RGD não é tóxico para as células e inibe a síntese de melanina e a atividade da tirosinase de maneira dose-dependente. Isso ocorre devido à supressão da expressão de MITF e proteínas relacionadas à melanogênese. O galoil-RGD também afeta as vias de sinalização CREB e MAPK, inibindo a fosforilação de ERK e levando à degradação do MITF. Esses efeitos são semelhantes aos observados com o ácido gálico, mas o galoil-RGD demonstra uma maior estabilidade térmica, o que pode ser vantajoso em aplicações cosméticas e farmacêuticas (SHIN *et al.*, 2020).

A atividade antioxidante do ácido gálico e seus derivados foi também discutida no estudo feito por Choubey *et al.* (2018). Ela está relacionada à natureza hidrofóbica desses compostos, o que lhes permite entrar facilmente no citoplasma das células e prevenir a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os grupos hidroxila fenólica, especialmente próximos ao grupo carboxílico, são cruciais para essa atividade antioxidante. Além disso, a hidrofobicidade é um fator importante que governa a eficácia desses antioxidantes contra o estresse oxidativo. No entanto, o ácido gálico é mais hidrofílico do que seus ésteres, resultando em uma atividade antioxidante relativamente mais fraca. Portanto, a estrutura molecular e a hidrofobicidade desempenham um papel fundamental nas propriedades antioxidantes do ácido gálico e seus derivados.

Os estudos abordados nesta discussão destacam os múltiplos mecanismos de ação do ácido gálico (AG) no contexto dos cuidados com a pele. Evidenciou-se sua eficácia na inibição da tirosinase, uma enzima fundamental na produção de melanina, indicando seu potencial como agente clareador da pele. Além disso, o AG demonstrou ser um poderoso antioxidante, protegendo as células contra o estresse oxidativo e regulando

genes relacionados à defesa antioxidante. Sua capacidade de inibir a glicação e proteger contra danos causados pela radiação UVA reforça seu papel na preservação da saúde da pele. Esses estudos ressaltam o ácido gálico como um componente valioso na indústria de cuidados com a pele, oferecendo uma ampla gama de benefícios, desde o clareamento da pele até a proteção contra os efeitos prejudiciais do ambiente.

4 | CONCLUSÃO

Os estudos mencionados revelam a versatilidade do ácido gálico (AG) como um composto bioativo multifuncional. Além de sua eficácia na inibição da tirosinase, um passo chave na melanogênese, o AG demonstrou um impacto positivo em diversos outros mecanismos de ação. Suas propriedades antioxidantes, principalmente atribuídas aos grupos hidroxila fenólica, destacam-se na proteção contra o estresse oxidativo e na modulação da expressão de genes relacionados à defesa antioxidante. Além disso, o AG foi associado à regulação negativa de MITF, proteínas relacionadas à melanogênese e à fosforilação de CREB, inibindo assim a síntese de melanina. A pesquisa também aponta seu papel na inibição da glicação, na proteção contra danos induzidos pela radiação UVA e na redução da expressão de genes associados à produção de citocinas inflamatórias. Essa gama de efeitos benéficos sublinha o AG como uma molécula promissora tanto na indústria de cuidados com a pele, para tratar questões como hiperpigmentação e envelhecimento precoce, quanto na proteção da pele contra os danos da poluição e radiação UV.

REFERÊNCIAS

AAFI, Ensiye et al. **Brightening effect of Ziziphus jujuba (jujube) fruit extract on facial skin: A randomized, double-blind, clinical study.** *Dermatologic Therapy*, v. 35, n. 7, p. e15535, 2022.

BHAT, T. K.; SINGH, B.; SHARMA, O. P. **Microbial degradation of tannins a current perspective.** *Biodegradation*, v. 9, n. 5, p. 343–357, 1998. Acesso em agosto de 2023.

CHAIKUL, Puxvadee et al. **Characteristics and in vitro anti-skin aging activity of gallic acid loaded in cationic CTAB niosome.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 131, p. 39-49, 2019.

CHEN, Lih-Geeng et al. **Melanogenesis inhibition by gallotannins from Chinese galls in B16 mouse melanoma cells.** *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 32, n. 8, p. 1447-1452, 2009.

CHOUBEY, Sneha et al. **Medicinal importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review.** *Pharmaceutical patent analyst*, v. 4, n. 4, p. 305-315, 2015.

CHOUBEY, Sneha et al. **Probing gallic acid for its broad spectrum applications.** *Mini reviews in medicinal chemistry*, v. 18, n. 15, p. 1283-1293, 2018.

- CHU, Chu et al. **A novel high-resolution monophenolase/diphenolase/radical scavenging profiling for the rapid screening of natural whitening candidates from *Peaonia lactiflora* root and their mechanism study with molecular docking.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 282, p. 114607, 2022.
- DE ARAÚJO FF, de Paulo Farias D, Neri-Numa IA, Pastore GM. **Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential.** *Food Chem.* 2021. Acesso em agosto de 2023.
- FERK, F. et al. *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* **Potent protection of gallic acid against DNA oxidation : Results of human and animal experiments.** v. 715, p. 61–71, 2011.
- GAŚOWSKA-BAJGER, Beata; WOJTASEK, Hubert. **Oxidation of baicalein by tyrosinase and by o-quinones.** *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 231, p. 123317, 2023.
- GUAN, Shuyu et al. **Effects of *radix polygoni multiflori* components on tyrosinase activity and melanogenesis.** *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 23, n. 2, p. 252-255, 2008.
- HEXSEL. D., Hexsel C, Porto MD, Siega C. **Triple combination as adjuvant to cryotherapy in the treatment of solar lentigines: investigator-blinded, randomized clinical trial.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015. Acesso em agosto de 2023.
- HUANG, Chi-Ya et al. **Antimelanogenesis effects of leaf extract and phytochemicals from ceylon olive (*Elaeocarpus serratus*) in zebrafish model.** *Pharmaceutics*, v. 13, n. 7, p. 1059, 2021.
- JANG, Aera et al. **Biological functions of a synthetic compound, octadeca-9, 12-dienyl-3, 4, 5-hydroxybenzoate, from gallic acid–linoleic acid ester.** *Food chemistry*, v. 112, n. 2, p. 369-373, 2009.
- KIM, So-Hee et al. **Enhancement of TRP gene expression and UV absorption by bioconverted chestnut inner shell extracts using *Lactiplantibacillus plantarum*.** *Molecules*, v. 27, n. 15, p. 4940, 2022.
- KUBO, Isao; CHEN, Qing-Xi; NIHEI, Ken-ichi. **Molecular design of antibrowning agents: antioxidative tyrosinase inhibitors.** *Food chemistry*, v. 81, n. 2, p. 241-247, 2003.
- KUMAR, KJ Senthil et al. **In vitro and in vivo studies disclosed the depigmenting effects of gallic acid: A novel skin lightening agent for hyperpigmentary skin diseases.** *Biofactors*, v. 39, n. 3, p. 259-270, 2013.
- KUMARI, S., Thng, S. T. G., Kumar Verma, N., & Gautam, H. K. (2018). **Melanogenesis Inhibitors.** *Acta Dermato-Venereologica*, 98(10), 924–931. Acesso em agosto de 2023
- LIN, Yung-Sheng et al. **Kinetics of tyrosinase inhibitory activity using *Vitis vinifera* leaf extracts.** *BioMed Research International*, v. 2017, 2017.
- MULLA, Tabassum; PATIL, Sushama; JADHAV, Jyoti. **Exploration of surface plasmon resonance for yam tyrosinase characterization.** *International journal of biological macromolecules*, v. 109, p. 399-406, 2018.

MUÑOZ-MUÑOZ, J. L. et al. **Enzymatic and chemical oxidation of trihydroxylated phenols**. Food Chemistry, v. 113, n. 2, p. 435-444, 2009.

ONKOKSOONG, Tasanee et al. **Thai herbal antipyretic 22 formula (APF22) inhibits UVA-mediated melanogenesis through activation of Nrf2-regulated antioxidant defense**. Phytotherapy Research, v. 32, n. 8, p. 1546-1554, 2018.

PANICH, Uraiwan et al. **Protective effect of AVS073, a polyherbal formula, against UVA-induced melanogenesis through a redox mechanism involving glutathione-related antioxidant defense**. BMC Complementary and Alternative Medicine, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2013.

PANICH, Uraiwan et al. **UVA-induced melanogenesis and modulation of glutathione redox system in different melanoma cell lines: the protective effect of gallic acid**. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, v. 108, p. 16-22, 2012.

PILLAIYAR T, Manickam M, Jung SH. **Downregulation of melanogenesis: drug discovery and therapeutic options**. Drug Discov Today 2017. Acesso em agosto de 2023.

SHIN, Seo Yeon et al. **New synthesized Galloyl-RGD inhibits Melanogenesis by regulating the CREB and ERK signaling pathway in B16F10 melanoma cells**. Photochemistry and Photobiology, v. 96, n. 6, p. 1321-1331, 2020.

SRISUK, Pathomthat et al. **Redox activity of melanin from the ink sac of Sepia officinalis by means of colorimetric oxidative assay**. Natural product research, v. 30, n. 8, p. 982-986, 2016.

SU, Tzu-Rong et al. **Inhibition of melanogenesis by gallic acid: Possible involvement of the PI3K/Akt, MEK/ERK and Wnt/ β -catenin signaling pathways in B16F10 cells**. International journal of molecular sciences, v. 14, n. 10, p. 20443-20458, 2013.

UYSAL, Sengul et al. **Chemical and biological approaches on nine fruit tree leaves collected from the Mediterranean region of Turkey**. Journal of Functional Foods, v. 22, p. 518-532, 2016.

VANDEPUT, Marie et al. **Application of a tyrosinase microreactor–detector in a flow injection configuration for the determination of affinity and dynamics of inhibitor binding**. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 248, p. 385-394, 2017.

WENYUAN Zhu, Jie Gao, **The Use of Botanical Extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders**, Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, Volume 13, Issue 1, 2008.

WU, Li-chen et al. **Antioxidant activity and melanogenesis inhibitory effect of the acetonetic extract of Osmanthus fragrans: A potential natural and functional food flavor additive**. LWT-Food Science and Technology, v. 42, n. 9, p. 1513-1519, 2009.

YU, Qun; FAN, Liuping. **Antityrosinase and antioxidant activity of asparagus and its inhibition on B16F10 melanoma cells before and after hydrothermal treatment**. Food Bioscience, v. 41, p. 101026, 2021.

YU, Qun; FAN, Liuping; DING, Zhongyang. **The inhibition mechanisms between asparagus polyphenols after hydrothermal treatment and tyrosinase**: A circular dichroism spectrum, fluorescence, and molecular docking study. *Food Bioscience*, v. 48, p. 101790, 2022.